

• 论 著 •

靶向核受体 RXR α 的淫羊藿抗炎活性成分的快速精准鉴定

方 慧, 鄢庆枇 Δ

(集美大学水产学院, 福建厦门 361021)

摘 要:目的 建立从中药中高效精准鉴定靶向核受体 RXR α 的天然活性成分的方法。方法 通过受体-配体识别结合的原理, 将中药淫羊藿抗炎活性馏分与核受体 RXR α 蛋白共同孵育, 捕获配体小分子, 利用高效液相色谱仪、核磁和质谱识别并鉴定配体化合物, 生物学技术手段进行化合物活性验证。结果 从淫羊藿抗炎馏分中快速筛选出核受体蛋白 RXR α 的小分子配体宝藿苷 I, 生物学活性测试显示该配体化合物能够有效抑制细胞炎症反应, 且具有 RXR α 依赖性。结论 受体-配体识别法能够有效鉴定淫羊藿抗炎馏分中靶向核受体 RXR α 的活性小分子, 该法为天然产物和中药活性成分的精准鉴定提供新的思路, 为新型 RXR α 天然小分子调节剂的快速筛选起到促进作用。

关键词: RXR α ; 受体-配体识别; 淫羊藿; 宝藿苷 I; 抗炎

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2017. 23. 011

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)23-3245-04

Rapidly-identification of anti-inflammation candidates targeting Nuclear Receptor Retinoid X receptor- α from Epimedium brevicornum Maxim

FANG Hui, YAN Qingpi Δ

(Fisheries College of Jimei University, Xiamen, Fujian 361021, China)

Abstract: **Objective** To establish a method that can accurately and efficiently screen potential pharmaceutical agents targeting Nuclear Receptor Retinoid X receptor- α (RXR α) from Traditional Chinese Medicine. **Methods** Based on the principle of Receptor-Ligand Recognition, the fusion protein of His-RXR α LBD and the active fractions were mixed to incubate for capturing and identifying potential ligand of RXR α , and then the identified ligand was evaluated for RXR α -dependent anti-inflammation effect. **Results** Baohuoside I from Epimedium brevicornum Maxim, was identified as a RXR α binder, and could induce RXR α -dependent anti-inflammation effect. **Conclusion** The method was an efficient strategy to accurately identify active compounds from natural products, to expedite the discovery of natural RXR α regulator, and also to share the thought with other receptors in identifying ligand.

Key words: RXR α ; receptor-Ligand Recognition; epimedium brevicornum maxim; baohuoside I; anti-inflammation

核受体是一类在生物体内广泛分布、表达于细胞浆或细胞核内的蛋白质, 广泛存在于脊椎动物、节肢动物和线虫类动物体内, 是多细胞生物体内含量丰富的转录因子超家族核心成员之一^[1-3]。它们以单体或多聚体的形式与 DNA 响应元件结合, 激活或抑制特定靶基因的转录。由于核受体是在结构上具有较高保守序列的配体结合结构域, 包括转录激活结构域 AF2 和配体结合口袋, 核受体能够响应类固醇、维生素 A、甲状腺激素等多种脂溶性小分子调节剂^[4-5], 调控细胞增殖、分化、凋亡、代谢和免疫反应等几乎所有细胞生物学过程, 在肿瘤、心血管病、免疫病、炎症、糖尿病、老年痴呆等众多疾病的发生和预防中具有重要意义^[6-8]。迄今开发的 20 000 多种药物中, 大约有 13% 通过核受体靶点起作用, 核受体已经成为国际上药物开发仅次于 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 的第二大靶点。在美国, 排名前 100 位的处方药中, 有 16 种以上是以核受体为靶点的药物^[9-12]。视黄醇 X 受体 (RXR) 包括 RXR α 、 β 和 γ 3 种亚型 (其中 RXR α 研究的较为深入), 是核受体超家族的核心成员, 它和其他核受体一样, 在结构上具有高度保守的 DNA 结合区域和配体结合区域, 当 RXR α 配体结合口袋与小分子调节剂相互作用时, 诱导 RXR α 发挥基因型或非基因型功能, 在包括肿瘤、炎症、代谢等在内的多种生理病理学过程中起着重要作用^[13-16]。

天然产物及中药在保障人类健康, 防治人类疾病方面具有悠久的历史, 是人类预防和治疗疾病的重要物质来源。不仅世

界各种传统医药学中使用的药物均属于天然来源的物质, 而且现代医学中被广泛应用的化学药物, 一半以上也来源于天然化合物及其衍生物或类似物^[17-20]。据统计^[21], 1981 年至 2014 年的 34 年间, 全世界发现的 1 211 个药物小分子新化学实体中, 60% 以上来源于天然产物或其衍生物; 同时期美国 FDA 批准的药物中天然药物及其衍生物的比例也高达 50% 以上。我国传统中医药历经千百年临床筛选, 针对个体治疗, 毒副作用小, 药物资源丰富, 因此, 它将为针对性地选择活性筛选体系, 减小筛选的盲目性和工作量, 提高药物筛选的效率和成功率提供重要的依据。吗啡、麻黄素、紫杉醇等的发现就是其中一些成功的例子。尤其抗疟疾药物青蒿素的发现^[22], 因挽救了数百万人的生命而获得 2015 年诺贝尔生理和医学奖^[23], 更是让中医药科研工作者欢欣鼓舞。今天, 从天然药物及传统中药中寻找新药候选先导化合物依然是创新药物研究的一条重要捷径。

近几十年来, 虽然从中药资源中发现了一些重磅药物, 在中医药开发与研究方面也取得了一定的成就, 但这些成绩与我国巨大而独特的中药资源宝库并不匹配, 与我国近几十年来巨大的人力财力投入并不相称。中药资源研究方式亟需改进。相比于传统中药先化学成分分离再生物活性评价研究手段的盲目性、低效率, 活性成分跟踪分离手段虽然具有一定的分离针对性, 效率有所提高, 但是分离过程活性成分跟踪丢失情况严重, 这也限制了创新药物先导化合物的发现速度, 严重制约我国从中医药资源中开发自主创新药物的效率^[24]。因此, 建

作者简介: 方慧, 女, 研究员, 主要从事核受体天然小分子调节剂的筛选及作用机制方向研究。 Δ 通信作者, E-mail: FangH2017@163.com。

立从天然产物及中药中快速、精准捕捉活性成分的研究手段将极大提高创新药物先导化合物的发现速度,提高我国创新药物研发效率。本文运用受体-配体识别结合原理^[25-26],对中药淫羊藿中的抗炎活性馏分进行核受体 RXR α 小分子调节剂的高效鉴定,希望能为后续天然产物和中药中活性成分的快速挖掘提供实践经验和理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料来源 岛津 LC-20A 高效液相色谱仪;Sepax GP-C18 column (4.6×250 mm, 5 μ m);石油醚、氯仿、乙酸乙酯等有机溶剂(分析纯)购于国药集团化学试剂有限公司;色谱纯甲醇、乙腈购于 Sigma-Aldrich 公司;DMEM 培养基购于美国 Hyclone 公司;双荧光素酶报告基因购于 Promega 公司;IkB 和 RXR α 抗体购于 Cell Signaling Technology 公司;TNF α 和 IL-6 Elisa 检测试剂盒购于 R&D 公司;药材淫羊藿来源于宝鸡润木农业开发有限公司;His-RXR α LBD、pBind RXR α LBD、pG5 luc、pGL6 NF- κ B 和 Rellina 质粒来源于美国 Burnham 研究所张晓坤教授实验室。

1.2 实验方法

1.2.1 淫羊藿馏分样本制备及活性筛选 取淫羊藿全草,60%乙醇回流提取,提取液过滤、浓缩至干,水混悬,依次进行石油醚、氯仿、乙酸乙酯和正丁醇等有机溶剂萃取,各萃取馏分进行 NF- κ B 双荧光素酶报告基因活性检测,确定抗炎活性馏分为乙酸乙酯萃取层。

1.2.2 His-RXR α LBD 蛋白纯化 将质粒 His-RXR α LBD 转入大肠杆菌,摇菌,待菌液长至合适浓度后加入 IPTG 诱导剂诱导蛋白表达,离心弃上清,沉淀菌株加破碎裂解液混悬,冰上超声破碎,破碎液高速离心,上清进行镍琼脂糖凝胶柱富集,洗脱,磷酸盐缓冲液进行透析,SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳鉴定纯度和浓度。

1.2.3 RXR α LBD 蛋白活性验证^[27] 将纯化的 His-RXR α LBD 蛋白与阳性对照 9-顺视黄酸或空白对照低温共孵育过夜,混合液进行镍琼脂糖凝胶柱过滤富集蛋白,洗涤未结合的小分子配体,洗脱蛋白-配体复合物,进行紫外吸收光谱检测,比较阳性对照和空白对照紫外吸收光谱差异,确证蛋白活性。

1.2.4 活性化合物筛选及鉴定 将纯化的 His-RXR α LBD 蛋白与淫羊藿活性馏分低温共孵育过夜,混合液进行镍琼脂糖凝胶柱过滤富集蛋白复合物,洗涤未结合的小分子化合物,有机溶剂进行蛋白复合物变性释放结合小分子,高效液相色谱检测结合小分子,核磁鉴定结构。

1.2.5 相对活性计算 双荧光素酶报告基因用质粒 pBindRXR α LBD/pG5 luc 或 pGL6 NF- κ B/Rellina 转染人胚肾细胞 HEK293T 24 h,药物处理细胞相应时间,按需求加入炎症诱导因子 LPS 刺激细胞 30 min,PLB 裂解液裂解细胞,按照 promega 双荧光素酶报告基因检测说明书检测荧光素酶响应值,计算相对活性。

1.2.6 分子模拟 将 RXR α LBD(PDB ID:3A9E)蛋白晶体结构和宝藿苣 I 结构导入 Autodock V4.2 软件进行分子模拟对接。宝藿苣 I 构象搜索采用拉马克遗传算法进行;格点中心坐标设置为 49.836,63.325,-7.191(参照 3A9E 晶体中配体 LG100754 坐标);docking 参数为默认值。

1.2.7 SPR 结合试验 将融合蛋白 His-RXR α LBD 偶联到 Biacore CM5 芯片中,依次用 1.25 μ mol/L,2.5 μ mol/L,5 μ mol/L,10 μ mol/L 和 20 μ mol/L 五个不同浓度的宝藿苣 I 导入芯片,Biacore T200 检测蛋白-配体结合状态,绘制结合-解离

曲线。

1.2.8 蛋白免疫印迹 宝藿苣 I 和/或 LPS 处理鼠巨噬细胞 RAW246.7 相应时间后,收集细胞,RIPA 裂解液裂解细胞提取总蛋白,煮样变性,10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳,PVDF 膜电转,5%脱脂奶粉封闭 1 h,RXR α 或 IkB α 抗体低温孵育过夜,相应二抗室温孵育 1 h,化学发光试剂显影。

2 结果

2.1 淫羊藿中 RXR α LBD 小分子调节剂宝藿苣 I 的筛选及鉴定 将淫羊藿抗炎馏分与目标蛋白 His-RXR α LBD 或对照蛋白 His-Nur77 LBD 共同孵育后,蛋白亲和的小分子进行高效液相色谱检测分析(图 1A)。结果显示,淫羊藿活性馏分经 His-RXR α LBD 蛋白富集后,富集馏分液相色谱图明显保留了原馏分保留时间在 18.03 min 处的色谱峰,而 His-Nur77 LBD 对照蛋白富集馏分此处色谱峰并不明显(图 1B),说明保留时间 18.03 min 处的色谱峰可能是 RXR α 蛋白特异性结合小分子配体,经 MS 检测分析和标准品比对确认该色谱峰为宝藿苣 I(图 1C)。

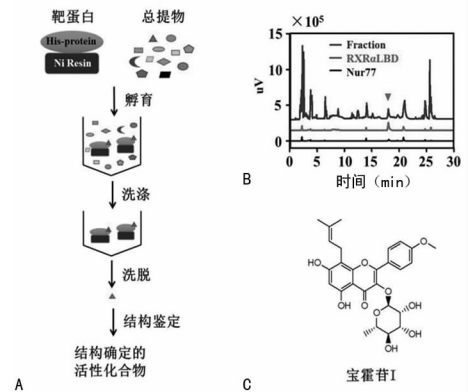
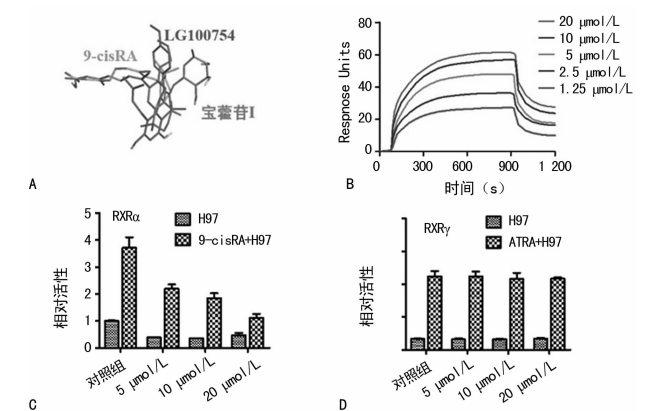


图 1 淫羊藿抗炎馏分中宝藿苣 I 的筛选和鉴定

2.2 宝藿苣 I 与 RXR α 蛋白相互作用研究 为了确定筛选到的宝藿苣 I 与 RXR α 蛋白的关系,本研究通过分子模拟、表面等离子体共振(SPR)和双荧光素酶报告基因等方法对二者结合和相互作用进行了研究。首先通过 Autodock 软件将宝藿苣 I 和 RXR α LBD(PDB:3A9E)进行分子模拟对接,结果显示宝藿苣 I 与 RXR α 蛋白最低结合能为 -8.92 kcal/mol,仅比 RXR α 经典配体 9-顺视黄酸(9-cisRA)的最低结合能(-10.18 kcal/mol)高 1.26 kcal/mol,其结合构象与 9-cisRA 和 LG100754 亦具有良好重叠(图 2A);表面等离子体共振数据显示宝藿苣 I 和 RXR α 蛋白的结合/解离曲线随着宝藿苣 I 的浓度增大(1.25~20 μ mol/L)而不断升高(图 2B),其平衡解离常数 KD 为 8.6 μ mol/L;双荧光素酶报告基因结果显示宝藿苣 I 能够浓度依赖性地抑制 9-cisRA 诱导的 RXR α 转录激活,但对 RAR γ (图 2C)、Nur77 和 ER α (结果未列出)等其他核受体的转录功能不具有调控效应。以上这些结果表明宝藿苣 I 能够与 RXR α 蛋白相互作用,且特异性地调控 RXR α 的转录激活功能。

2.3 宝藿苣 I 通过 RXR α 发挥抗炎功能 为了阐释淫羊藿抗炎馏分中宝藿苣 I 的抗炎效应及分子机制,本文进一步通过酶联免疫反应、蛋白免疫印迹和双荧光素酶报告基因等试验对宝藿苣 I 的抗炎功能及与 RXR α 的关系进行了研究。当用不同浓度宝藿苣 I 预处理鼠免疫细胞 RAW264.7 6 h 后脂多糖 LPS (20 ng/mL)刺激细胞 30 min,酶联免疫反应结果显示宝藿苣 I 能够有效抑制 LPS 诱导的炎症因子 TNF α 和 IL-6 激活,且具有浓度依赖性;蛋白免疫印迹结果显示宝藿苣 I 对

TNF α 诱导的 NF- κ B 抑制蛋白 α (I κ B α) 下调具有明显逆转效应,干扰 RXR α 后,该逆转效应减弱;NF- κ B 双荧光素酶报告基因结果显示宝藜苣 I 对 TNF α 诱导的 NF- κ B 激活具有抑制效应,干扰 RXR α 后,该抑制效应消失。这些数据表明宝藜苣 I 能够通过核受体 RXR α 调控 NF- κ B 信号通路进而发挥抗炎功能,且具有一定的 RXR α 依赖性。见图 3。



注:A 为宝藜苣 I 与 RXR α 经典配体 9-cisRA 和 LG100754 的结合构象重叠;B 为宝藜苣 I 与 RXR α 蛋白相互作用的结合/解离曲线;C 为宝藜苣 I 对核受体 RXR α 和 RAR γ 转录激活功能的影响。

图 2 宝藜苣 I 与 RXR α 的相互作用

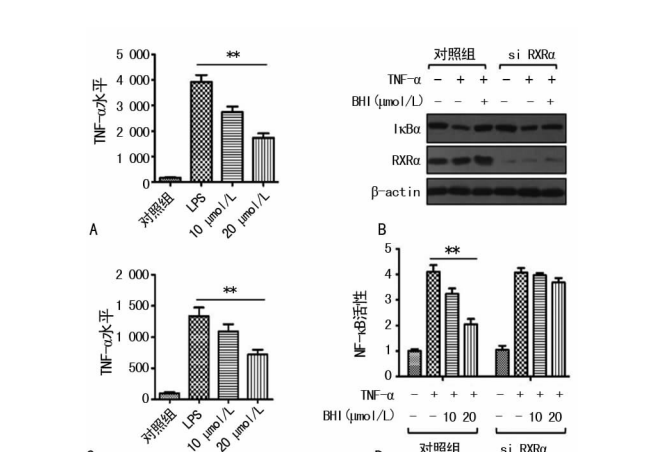


图 3 宝藜苣 I 的抗炎功能具有 RXR α 依赖性

3 讨 论

视黄醇 X 受体 RXR α 是核受体超家族的核心成员,它能够与人体 48 个核受体中约 1/3 超家族成员形成异源二聚体发挥生物学功能,许多与肿瘤发生、炎症形成及代谢性疾病密切相关的核受体,如 COUP-TF、Nur77、PPAR、FXR 等,均可与其形成异源二聚体,从而使 RXR α 处于肿瘤及炎症等众多疾病调控的信号转导网络中心。和其他核受体一样,RXR α 具有相对保守的配体结合区域,区域内配体结合口袋因构象上的灵活性,可结合许多结构不同的药物小分子,如美国 FDA 批准的世界第一个靶向 RXR α 开发的抗肿瘤药物 Targretin®/bexarotene,深海鱼油中提炼的健脑不饱和脂肪酸 DHA,中药丹参的活性成分 Danthronm,及厚朴中抗癌活性成分和厚朴酚等。因此,核受体 RXR α 是良好的药物开发靶点,针对 RXR α 开发新型药物具有重要理论和现实意义。本研究通过受体-配体识别原理对中药淫羊藿馏分中靶向 RXR α 的活性成分进行了快速筛选和鉴定,发现活性成分宝藜苣 I 为 RXR α 特异性拮抗剂,能够通过 RXR α 介导 NF- κ B 信号通路进而发挥抗炎功能,且具有 RXR α 依赖性。该研究丰富了 RXR α 天然小分子调节剂化合物库,为 RXR α 天然小分子调节剂的快速筛选和鉴定提

供了新的思路,对 RXR α 和其他核受体靶点先导化合物的快速发现和开发也具有借鉴意义。

淫羊藿,又名三枝九叶草、仙灵脾、牛角花、三叉风、羊角风、三角莲等,为小檗碱科多年生直立草本植物,是我国传统补益类中药,多产于四川、山东、辽宁等地,性味辛、甘、温,具有补肾阳、强筋骨,祛风湿等功效,主要用于男性阳痿遗精、筋骨痿软、风湿痹痛、麻木拘挛等疾病的治疗。炎症是机体对病原体感染及各种组织损伤等产生的一种防御反应,是最常见而又最重要的基本病理生理过程之一。一般情况下,炎症因素(如感染或组织损伤)消除后,炎症反应随即终结,之后转变成为一种高度活跃、精细调控的平衡状态以保护机体,清除感染和损伤。但是,在某些因素的存在下,如持续或低强度的刺激、靶组织处于长期或过度变态反应时,炎症无法从抗感染、修复组织损伤模式下转变成为稳定的平衡状态,导致炎症反应持续进行,这种长期慢性的非可控性炎症的发生发展将导致肿瘤、心血管疾病、帕金森等多种疾病的发生。现代流行病学资料显示,非可控炎症可能是许多慢性疾病发生的根源,因此,筛选具有抗炎效应的先导化合物对于慢性疾病的治疗、药物药理作用机制的阐释具有重要理论指导价值和临床意义。本文通过受体-配体识别原理对淫羊藿中抗炎活性成分进行精准快速筛选鉴定,发现宝藜苣 I 具有良好的抗炎效应,并阐释了其依赖 RXR α 发挥抗炎功能的分子机制。鉴于慢性炎症的危害性以及 RXR α 的多重生物学效应,这一发现提示宝藜苣 I 靶向 RXR α 的抗炎机制可能是淫羊藿治疗男性阳痿遗精、不孕不育等疾病的重要途径之一,对于开发类似男性功能药物和保健品具有重要指导价值;受体-配体识别原理在淫羊藿抗炎活性成分鉴定中的应用为天然产物和中药活性成分的快速挖掘提供了新的思路和实践经验,将极大提高天然药物先导化合物的发现速度,加快我国天然药物研发效率。

参考文献

- [1] Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade[J]. Cell, 1995, 83 (6): 835-839.
- [2] Evans RM. The steroid and thyroid hormone receptor superfamily[J]. Science, 1988, 240(4854): 889-895.
- [3] Helsen C, Claessens F. Looking at nuclear receptors from a new angle[J]. Mol Cell Endocrinol, 2014, 382(1): 97-106.
- [4] Shen PF. Molecular mechanisms of chemoprevention and therapy of cancer by retinoids[J]. Front Biosci, 2004(9): 2663-2670.
- [5] 周文, 赵爱宏, 赵立明, 等. 核受体及其配体的研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 2007, 17(1): 59-64.
- [6] 王水良, 傅继梁. 核受体的研究进展[J]. 遗传学报, 2004, 31(4): 420-429.
- [7] Mark M, Ghyselinck NB, Chambon P. Function of retinoid nuclear receptors: lessons from genetic and pharmacological dissections of the retinoic acid signaling pathway during mouse embryogenesis[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2006, 46: 451-480.
- [8] Gronemeyer HA, Laudet V. Principles for modulation of the nuclear receptor superfamily[J]. Nat Rev Drug Discov, 2004, 3(11): 950-964.
- [9] Overington, Al-Lazikani JB, Hopkins Al. How many drug

- targets are there? [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006; 993-996.
- [10] Okuno M, Kojima S, Matsushima-Nishiwaki R, et al. Retinoids in cancer chemoprevention[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2004, 4(3): 285-298.
- [11] Freemantle SJ, Dmitrovsky E. Retinoids in cancer therapy and chemoprevention: promise meets resistance[J]. *Oncogene*, 2003, 22(47): 7305-7315.
- [12] Burris TP, Griffin PR. Targeting orphan nuclear receptors for treatment of metabolic diseases and autoimmunity[J]. *Chem Biol*, 2012, 19(1): 51-59.
- [13] Le Maire A, Alvarez S, Shankaranarayanan P, et al. Retinoid receptors and therapeutic applications of RAR/RXR modulators[J]. *Curr Top Med Chem*, 2012, 12(6): 505-527.
- [14] Desvergne B. RXR: from partnership to leadership in metabolic regulations[J]. *Vitam Horm*, 2007, 75: 1-32.
- [15] Blumberg B, Mangelsdorf Dj, Dyck Ja, et al. Multiple retinoid-responsive receptors in a single cell: families of retinoid "X" receptors and retinoic acid receptors in the *Xenopus* egg[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89(6): 2321-2325.
- [16] J Haltermeyer, Bm LE, Th De. RXR, a key member of the oncogenic complex in acute promyelocytic leukemia [J]. *Med Sci*, 2011, 27(11): 973-978.
- [17] Chang JK, Kwon HJ. Advances in identification and validation of protein targets of natural products without chemical modification[J]. *Nat Prod Rep*, 2016, 33(5): 719-730.
- [18] Lee KH. Discovery and development of natural product-derived chemotherapeutic agents based on a medicinal chemistry approach[J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(3): 500-516.
- [19] Butler MS. The Role of Natural Product Chemistry in Drug Discovery[J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(12): 2141.
- [20] Lee KH. Current developments in the discovery and design of new drug candidates from plant natural product leads[J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(2): 273-283.
- [21] Newman DJ, Cragg Gm. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014[J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(3): 629-661.
- [22] Miller LH, Su X. Artemisinin: discovery from the Chinese herbal garden[J]. *Cell*, 2011, 146(6): 855-858.
- [23] Mikic D. The 2015 nobel prize laureates in physiology or medicine[J]. *Vojnosanit Pregl*, 2015, 72(11): 951-952.
- [24] H, W J, Vederas JC. Drug discovery and natural products: end of an era or an endless frontier[J]. *Science*, 2009, 325(10): 161-165.
- [25] Chakravarthy MV, Lodhi IJ, Yin L, et al. Identification of a physiologically relevant endogenous ligand for PPAR α in liver[J]. *Cell*, 2009, 138(3): 476-488.
- [26] Vinayavekhin N, Saghatelian A. Discovery of a protein-metabolite interaction between unsaturated fatty acids and the nuclear receptor Nur77 using a metabolomics approach[J]. *J Am Chem Soc*, 2011, 133(43): 17168-17171.
- [27] Chen ZP, Shemshadini L, Durand B, et al. Pure and functionally homogeneous recombinant retinoid x receptor[J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(41): 25770-25776.

(收稿日期: 2017-06-12 修回日期: 2017-08-25)

(上接第 3244 页)

可以更为客观的、量化的检测手段,对眼部血流改善情况进行显示,指导临床治疗方案的调整,对 IOP 患者具有重要的临床意义^[10-11]。

本文采用彩色多普勒超声对 IOP 患者治疗过程中眼部血流动力学指标进行检查,并指导临床医师调整治疗方案。结果显示,较之于采用眼底镜和裂隙灯显示眼部血流改善情况的方法相比,血流动力学指标检测指导医师的资料方案调整更频繁,说明血流动力学指标能更精细地反应眼部血流改善情况。两种不同指导方法治疗的患者矫正视力改善存在明显差异,血流动力学方法能更有效的提升患者的矫正视力。治疗后的血流动力学参数比较,也存在明显的优势。说明 IOP 患者治疗过程中检测血流动力学能促使医生选择并调整更适合患者的治疗方案,提高临床治疗效果,对患者具有较高的临床价值^[12]。

综上所述,缺血性眼病患者血流动力学检测能更真实反应患眼血流改变效果,为临床医师治疗方案的调整提供准确参考信息,提升治疗效果,具有重要的临床价值。

参考文献

- [1] 王敏,王润生,王升,等. 眼压干预对缺血性眼病眼部血流动力学改变的临床观察[J]. *中华眼底病杂志*, 2013, 29(6): 575-579.
- [2] 王敏,王升,马文婷,等. 缺血性眼病眼部血流动力学改变临床研究[J]. *中国实用眼科杂志*, 2014, 32(6): 712-714.
- [3] 冯雪艳,牟明春,陈海婷,等. 颈动脉支架成形术治疗缺血性眼病的疗效观察[J]. *中国实用眼科杂志*, 2015, 33(7): 824-827.
- [4] 王敏,王升,许淑云,等. 缺血性眼病眼部动脉血流改变的临床对比观察[J]. *临床眼科杂志*, 2014, 22(1): 19-21.
- [5] 高玉芳,王敏,王升,等. 血流动力学检测在缺血性眼病中的临床应用价值[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2016, 30(1): 89-90.
- [6] 许兴基. 眼压干预对缺血性眼病眼部血流动力学改变的临床分析[J]. *中国卫生标准管理*, 2016, 7(13): 100-101.
- [7] 周黎丽. 眼压干预对缺血性眼病眼部血流动力学改变的临床观察[J]. *东方食疗与保健*, 2015, 13(3): 42-43.
- [8] 胡丹萍,贺冰,高怡红,等. 青光眼视功能损害的血流动力学[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(8): 2288-2290.
- [9] 张蔚,李惠玲,李波,等. 缺血性眼病与缺血性脑卒中发病的相关性研究[J]. *山东医药*, 2014, 58(29): 78-79.
- [10] 谷新怡,刘爱伟,苏艳,等. 黄斑在眼科疾病中的应用研究进展[J]. *中国中医眼科杂志*, 2016, 26(1): 46-49.
- [11] 陈前. 缺血性眼病与颈动脉的相关性[J]. *中外医疗*, 2015, 35(31): 45-46.
- [12] 李杨林. 缺血性眼病眼部动脉血流改变的临床对比观察[J]. *中国伤残医学*, 2016, 24(11): 22-24.

(收稿日期: 2017-06-20 修回日期: 2017-08-04)